

# Aneemia lapseas

Heli Grünberg<sup>1</sup>, Sirje Mikkel<sup>2</sup> –

<sup>1</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi hemato-onkoloogiakliinik

**Võttesõnad:** aneemia, põhjused, kliiniline pilt, diagnoosimine, ravi

**Aneemia on kliinilises praktikas sage probleem. Aneemia diagnoosimisel on põhiliseks näitajaks vere vähene hemoglobiinisaldus. Vanusega vere hemoglobiinisaldus muutub, mistõttu on aneemia diagnoosimisel vaja arvestada just vastava vanuserühma hemoglobiini referentsväärtusi. Lastel on kõige sagedasemaks aneemiaks rauapuudusaneemia. Jätkuvalt puuduvad aga rauapuuduse hindamise ühtsed kriteeriumid imikutel ja väikelastel. Rauapuuduse peamiseks põhjuseks on toitmisevead, eelkõige raua vähesus toidus või rauavähese biosaadavusega toit. Rauapuudus suurendab infektsioonidesse haigestumise riski ning võib mõjutada ka imiku ja väikelapse arengut. Seetõttu tuleks rauapuudusaneemia riskirühma lapsi sõeltestida, sest kroonilise, aeglaselt tekkinud aneemia korral on lapsed sageli asümptoomsed. Sageduselt järgneb rauapuudusaneemiale parainfektsioosne aneemia.**

## ANEEMIA SAGEDUS

Kuigi kliinilises praktikas on aneemia sage probleem, on kirjanduses vähe andmeid aneemia esinemissageduse kohta lastel. Arnenud maades on aneemiat leitud 20%-l

kuni 18aastastel (1). Eestis on uuritud rauapuudusaneemia sagedust 9–12 kuu vanustel imikutel. Rauapuudus ilma aneemiata leiti 14%-l ja rauapuudusaneemia 9%-l (2).

## ANEEMIA DEFINITSIOON

Aneemia defineerimisel lähtutakse tavapäraselt hemoglobiini (Hb), hematokriti ja/või erütrotsüütide sisaldusest seerumis.

Lastel muutub vere hemoglobiinisaldus vanusega ning on eriti imikutel ja väikelastel täiskasvanu vere hemoglobiinisaldusega võrreldes oluliselt väiksem. See on põhjuseks, miks põhiliselt täiskasvanud patsientide ja nende hemoglobiiniväärtustega harjunud arstid võivad imikul ekslikult aneemiat diagnoosida. Mõned näited. Sünnil on ajalistel lastel keskmine hemoglobiini väärtus 170 g/l. Juba 3.–4. elukuul on hemoglobiini alumine referentsväärtus 94–95 g/l. Nii väikest hemoglobiini referentsväärtust ei ole üheski teises vanuserühmas. Seda perioodi, mis kestab 3.–6. elukuuni ja mil hemoglobiini väärtused on täiskasvanuga võrreldes märkimisväärselt väiksemad, nimetatakse koguni füsioloogiliseks aneemiaks. Enne-aegsetel tekib füsioloogiline aneemia veelgi varem, 1,5.–2. elukuuks ja hemoglobiini alumine referentsväärtus on veelgi väiksem kui ajalistel imikutel. Füsioloogilise aneemia võimalikeks tekkepõhjusteks on fetaalse hemoglobiini asendumine nn täiskasvanu hemoglobiiniga, milleks on hemoglobiin A (HbA), erütrotsüütide lühem eluiga imikutel, ringleva veremahu suurenemine koos lapse kiire kasvamisega, erütropoetiini sünteesi vähenemine pärast sündi (3).

**Tabel 1.** Hemoglobiini ja erütrotsüüdi keskmise mahu (MCV) referentsväärtused vanuse järgi

Vanus	Hemoglobiin (g/l)	MCV (fl)
alla 2 nädala	149–237	100–135
15 p – 2 kuud	134–198	88–120
3–6 kuud	94–130	84–105
7 kuud – 1 aasta	111–141	68–82
1–2 aastat	113–141	71–85
3–6 aastat	115–135	75–87
7–12 aastat	115–155	77–95
12–18 aastat		
tütarlapsed	120–160	78–95
poeglapsed	130–160	78–95

Aneemiat jaotatakse lastel kõige sagedamini erütrotsüütide morfoloogia alusel (4). Kasutatakse nn erütrotsüütide indekseid. Enam levinud indekseid on erütrotsüüdi keskmine maht (*mean corpuscular volume*, MCV), hemoglobiini keskmine sisaldus erütrotsüüdis (*mean corpuscular hemoglobin*, MCH), hemoglobiini keskmine kontsentratsioon erütrotsüüdis (*mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC). Koos hemoglobiini ja MCVga on aneemiate diagnostikas olulised veel erütrotsüütide arv ja

hematokrit. Eespool toodut arvestades on selge, et aneemiate diagnoosimiseks lastel on vaja arvestada nii hemoglobiini kui ka MCV ealisi referentsväärtusi. Igas riigis peaksid olema nii oma riigi kui ka laborisisesed referentsväärtused kõigile vanuserühmadele. Kahjuks ei ole referentsväärtusi igal riigil, rääkimata igast laborist. Tabelis 1 on toodud TÜ Kliinikumis kasutatavad hemoglobiini ja MCV referentsväärtused (5).

### ANEEMIA PÕHJUSED

MCV järgi jaotatakse aneemiad mikro-, normo- või makrotsütaarseks (vt tabel 2).

Kõige sagedasem aneemia lastel ja ühtlasi kõige sagedasem toitumisega seotud haigus kogu maailmas on **rauapuudusaneemia** (6). Rauapuudus on kõige sagedamini düsaliimentaarne, see tähendab, et lapse põhitoit või ainuke toit on rauavaene või raua väheses biosaadavususega. Rauapuudusaneemia on sage eriti vanuses 6 kuud kuni 3 aastat ja teismelistel. Mõlemas vanuserühmas on kiire kasvamise tõttu raua vajadus suur. Harva on rauapuudusaneemiat ajalistel alla 6 kuu vanustel imikutel, sest emalt saadud

**Tabel 2.** Aneemia tõenäolised põhjused MCV põhjal ja diagnoosimine

Mikrotsütaarne, hüpokroomne aneemia, MCV < 75 fl	Normotsütaarne, normokroomne aneemia, MCV 75–100 fl	Makrotsütaarne aneemia, MCV > 100 fl, < 2kuusel MCV > 120 fl
<b>1. Rauapuudusaneemia</b> – düsaliimentaarsed põhjused (rauavaene toit: lapse põhitoit on lehmapiim jt piimatooted) – malabsorptsioonisündroom (nt tsöliaakia) – krooniline veritsus – kasvuspurdi periood Anamneesis Fe↓ toidus, lahustuvad transferrini retseptorid (S-sTfR)↑, ferritiin↓ (< 12 µmol/l). <b>2. Talasseemia</b> Sageli patsient pärineb Vahemere maadest. – erütrotsütoos – S-sTfR, ferritiin normis <b>3. Äge või krooniline põletik</b>	<b>1. Äge verekaotus</b> ± retikulotsüütide↑ <b>2. Hemolüüs</b> – retikulotsütoos – haptoglobiinide↓ – S-LDH*↑ – S-bilirubiini↑ Coombsi test positiivne: a. Vastsündinu isoimmunisatsioon (Rh- või ABO-sobimatus). b. Autoimmuunne haigus infektsioon, ravimid. Coombsi test negatiivne: a. Erütrotsüüdi ensüümi defektid: G6PD**defitsiit. b. Erütrotsüüdi membraanianaalia: pärilik sferotsütoos, elliptotsütoos. Vere äigepraraat, erütrotsüütide morfoloogia – sferotsütoos? <b>3. Äge või krooniline põletik</b> <b>4. Neerupuudulikkus</b> Leukeemia Lümfoom Luuüdi aplaasia	<b>1. B<sub>12</sub>-vitamiini defitsiit</b> – malabsorptsioon – B <sub>12</sub> -vitamiini või foolhappe vähesus toidus – laiusstöbi B <sub>12</sub> -vitamiini, foolhappe, homotsüsteiini määramine veres. Kui homotsüsteiin normväärtuses, on B <sub>12</sub> -vitamiini defitsiit vähetõenäoline. <b>2. Foolhappe defitsiit</b> – ravimite indutseeritud (antikongulsandid, metotreksaat, trimetoprim, sidovudiin) – malabsorptsioon – toitumuslik <b>3. Downi sündroom</b> <b>4. Hüpotüreos</b>

\* LDH – laktaatdehüdrogenaas, \*\* G6PD – glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaas

rauadepoo katab sel perioodil imiku rauavajaduse. Teisest elupoolaastast alates vajab imik rinnapiimale lisaks rauarikast lisatoitu. Parimaks heemiraua allikaks on jätkuvalt tailiha. Igapäevapraktika näitab, et kui imik saab pikka aega ainukese või põhitoiduna lehmapiima rauaga rikastatud imiku piimasegu asemel, siis kujuneb esimese eluaasta lõpuks ka rauapuudus või rauapuudusanemia. Teisel eluaastal kujuneb rauapuudus eelkõige neil lastel, kes söövad veel lutipudelid. Sageli on sel juhul ööpäevas joodava piima kogus 1,5–2 liitrit ja laps muud toitu ei söögi. Kui ajalistel lastel on rauapuuduse tekke peamiseks põhjuseks raua eksogeenne defitsiit, siis enneaegsetel on rauapuudus endogeenne. Enneaegsed sünnivad väga väikese rauadepooga, sest depoo kujuneb põhiliselt raseduse viimasel trimestril. Imikute ja väikelaste uuringud on näidanud, et rauapuudus pärssib rakulist immuunsust ning suurendab infektsioonidesse haigestumise riski. Rauapuudus pärssib ka laste psühhomotoorset ja kognitiivset arengut (7).

Rauapuudus võib tekkida ka seedetrakti **veritsuse või verejooksu** korral. Imikul on veritsuse üks võimalik põhjus lehmapiimavalgu allergia/talumatus. Harvem on imikutel ja väikelastel sooleveritsuse põhjuseks Meckeli divertikuli või gastroösofageaalne reflukshaigus ning suurematel lastel peptiline haavand või polüüp. Rauapuudusanemia tekib sageli ka soole kroonilise põletikulise haiguse korral ja isegi siis, kui ei ole verekaotust. Teismelistel tekib rauapuudus enamasti **kiire kasvamise** perioodil kasvupurdi ajal. Sel perioodil suurenevad oluliselt nii lihassmass kui ka veremaht. Tütarlastel lisandub rauakadu menstruaaltsiooni ajal. Rauapuuduse üheks põhjuseks võib olla **raua imendumise häire** sooles. Üks haigusi, millega võib kaasneda raua imendumishäire, on tsöliaakia.

Rauaegus ei ole ainuke mikrotsütaarse aneemia põhjus. 20–30%-l juhtudel on **parainfektsioosne** või **kroonilise** haigusega kaasnev aneemia mikrotsütaarne, ülejäänud 70–80%-l aga normotsütaarne (8).

Mikrotsütaarse aneemia põhjuseks võib olla ka pärilik **hemoglobiinopaatia** – talasseemia. Vahemere maade (Itaalia, Kreeka, Hispaania jt) päritoluga lapsi võib kohata ka Eestis, seetõttu tuleb vahel mõelda mikrotsütaarse aneemia korral ka hemoglobiinopaatia võimalusele. Beeta-talasseemia haigusjuhu kirjeldus on ilmunud ka Eesti Arstis (9). 12aastasel poisil leiti 3. eluaastal mikrotsütaarne aneemia. Vaatamata korduvalt ja pikka aega saadud rauapreparaatidele ning liha ja teiste rauarikaste toiduainete osa suurendamisele toidus jäi kerge aneemia püsima aastateks. Heterosügootidel areneb kerge talasseemia tagasihoidliku mikrotsütaarse aneemia ja erütrotsütoosiga. Esmaseks diagnoosiks on sageli rauapuudusanemia. Talasseemia-alleeli suhtes homosügootidel kujuneb raske aneemia.

Võrreldes mikrotsütaarse aneemiaga on **normotsütaarset aneemiat** lastel tunduvalt harvem. 2/3 parainfektsioossetest aneemiast või kroonilise haigusega kaasnevast aneemiast on normotsütaarsed. Normotsütaarne aneemia kaasneb ka ägeda **vere-kaotusega**. Normotsütaarse aneemia üheks põhjuseks võib olla **hemolüüs** ja selle tulemusena tekkiv aneemia. Hemolüüsi võivad vallandada kas ravimist, infektsioonist või autoimmuunhaigusest indutseeritud antikehad. Vastsündinu hemolüütilise tõve korral on lapse erütrotsüütide pinnal ema veres moodustunud IgG klassi antikehad.

Hemolüüsi põhjuseks võivad olla ka pärilikud erütrotsüüdi membraanidefektid. Geneetiliselt on membraanidefektid heterogeensed. Neist sagedasim on pärilik sferotsütaarne aneemia.

Harva on hemolüüsi põhjuseks pärilikud erütrotsüüdi ensüümidefektid. Neist sagedasem on glükoos-6-fosfaatdehüdrogenasi (G6PD) defitsiit. Viimane on X-liitelise pärilikusega ja seetõttu on tekib hemolüüs sagedamini poeglastel. Hemolüüsi vallandajaks võivad olla nii infektsioon kui ka teatud ravimid (nt nitrofurantoiin, aspiriin). Nii membranopaatiate kui ka ensüümopaatiate korral võib esimene hemolüüs vallandada

juba vastsündinuas ja seetõttu peaks neid arvestama vastsündinu hemolüütilise aneemia ühe võimaliku põhjusena.

**Makrotsütaarsed** aneemiat on lastel harva. Peamisteks põhjusteks on B<sub>12</sub>-vitamiini ja/või foolhappe puudus, mis võib kaasneda malabsorptsiooni sündroomiga, lühikese soole sündroomiga või tekkida teatud ravimite kasutamisel. Makrotsütaarne aneemia kaasneb sageli Downi sündroomiga ja hüpotüreosiga.

### KLIINILISED ILMINGUD

Lastel kõige sagedasem aneemia – rauavaegusaneemia – tekib tavaliselt aeglaselt, kuude jooksul. Lapsed taluvad kroonilist aneemiat suhteliselt hästi ja võivad olla asümptoomsed ka siis, kui Hb on 50–60 g/l. Aneemia diagnoositakse sageli juhuleiuna, kui mingil põhjusel tehakse vereanalüüs. Nahk ja limaskestad muutuvad kahvatuks, kui hemoglobiini väärtus on alla 70–80 g/l. Väljendunud aneemia korral on laps sageli loid ja väsinud. Hemolüüsi korral lisandub naha ja limaskestade kollasus ning sageli kaasneb põrna suurenemine.

Tahhükardia ja/või tahhüpnöe lisandumine viitavad olulisele kudede hüpoksiale ning sellised lapsed vajavad uuringuid ja ravi haiglas.

### DIAGNOOSIMINE

Aneemia diagnoosimisel on oluline osa anamneesil. Lastel on väga oluline toitumise anamnees. Enamasti selgub juba anamneesist liigne lehmapiima kasutamine, kui piim on olnud mitmeid kuid ainus või põhiline toit.

Anamneesist vajaks selgitamist võimalike seedetraktiveritsuste olemasolu, selleks tuleb hinnata rooja värvust ja küsitleda võimaliku kõhulahtisuse suhtes. Teismelistel tütarlastel vajaks selgitamist menstruatsiooni kaotatav verekogus.

Oluline on varasemate kollasuse-episoodide olemasolu kas lapsel või pereliikmetel. Perekonna anamneesi järgi on sferotsütaarse perekondliku aneemia korral sageli olnud

kollasust korduvate episoodidena ja vahel ka sapikivide esinemist.

Samuti tuleb selgitada, kas aneemiale eelnes infektsioon ja kas või milliseid ravimeid on laps saanud.

Olulised on ka lapse kasvuandmed ja seetõttu peaks käepärast olema lapse kasvukõver. Kui lapse kaaluive ja kasvukiirus on täiesti ootuspärased, on krooniline haigus aneemia põhjusena üldjuhul vähetõenäoline.

### UURINGUD

Aneemilisele lapsele, kelle aneemia põhjus ei ole selge, tuleb teha täielik kliinilise vere analüüs koos erütrotsüütide morfoloogia hindamisega ning retikulotsüütide määramisega.

Rauavaeguse kahtluse korral on kliinilises praktikas oluliseks rauastaatuse markeriks ferritiin. Ainus seisund, mille puhul ferritiini tase on madal, on rauapuudus. Ferritiinikontsentratsioon peegeldab depooraua hulka. Kuid kuna ferritiin on ägeda faasi valk, võib põletiku korral tema kontsentratsioon suureneda ka siis, kui rauadepoo on tagasihoidlik. Funktsionaalse raua varusid näitab seerumi lahustuvate transferriini retseptorite kontsentratsioon (S-sTfR). S-sTfR suurenenud kontsentratsiooni korral on erütropoees rauapuuduslik ning S-sTfR on ainus raua ainevahetuse test, mille abil saab eristada rauapuudusaneemiat kroonilise haigusega kaasnevast aneemiast. Viimase korral on S-sTfR kontsentratsioon veres normväärtuses. Ebaselge põhjusega rauavaeguse korral tuleks otsida võimalikku veritsust seedetraktis ja määrata korduvalt peitverd roojas ning välistada tsöliaakia. Tsöliaakia kahtluse korral määratakse alla kahe aasta vanustel gliadiinivastased antikehad ja üle 2 aastastel koe transglutaminaasi vastased autoantikehad.

Normotsütaarse aneemia korral, kui on hemolüüsikahtlus, kinnitavad hemolüüsi hüperretikulotsütoos, madal seerumi haptoglobiini tase, bilirubiini sisalduse suurendamine, laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine veres. Hemolüüsi korral tehakse

direktne Coombsi test. Kui Coombsi test on negatiivne, hinnatakse erürotsüütide morfoloogiat mikroskoopiliselt. Ensümpoopia G6PD kahtluse korral määratakse glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi väärtus veres hemolüüsivabal perioodil.

Kui lapsel on aneemia ja retikulotsütopeeniat, tuleb välistada aplastiline aneemia ning luuüdi infiltratiivne protsess.

#### RAVI

Ravi oleneb aneemia põhjusest. Juba anamneesi alusel saab anda soovitusi vähendada piima tarbimist, loobuda lutipudelitest ja mitmekesistada menüüd. Tahhükardia ja/või tahhüpnöe korral on vajalik erütromassi ülekanne.

Rauapuuduse korral vajab laps kuid rauapreparaati. Rauapuudusaneemia korral on näidustatud järgmine rauaasendusravi:  $\text{Fe}^{2+}$  4–6 mg/kg päevas. Rauavarude täitmiseks ei piisa ühekuulisest ravitsüklist, vaid ravi peab kestma kuni punaverenäitajate normaliseerumiseni ja edasi veel 1–2 kuu jooksul.

#### LP KOLLEEG

Kui olete artikli tähelepanelikult läbi lugenud ja vastate õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte. Selleks tuleb vastata kõigile küsimustele, märkides õige vastuse, ning saata vastused Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elekt-

Rauapuudusaneemia on enamasti välditav haigus ning selle esmane vältimine eeldab imikute ja väikelaste toidumissoovituste järgimist. Enneaegsed vajavad rauapuuduse vältimiseks rauapreparaati umbes 2. elukuust kuni 1. eluaasta lõpuni.

Oluline on ära tunda hemolüütiline aneemia, sest sel juhul vajab laps uuringuid ja ravi haiglas. Infektsiooni korral tuleb ravida põhihaigust.

#### KOKKUVÕTE

Kliinilises praktikas on aneemia sage probleem. Vere hemoglobiinisaldus on vanuserühmiti erinev ja aneemia diagnoosimisel on oluline jälgida eri vanuserühmade Hb referentsväärtusi koos erürotsüütide indeksitega. Lapseea sagedaim aneemia on mikrotsütaarsete aneemiade hulka kuuluv rauapuudusaneemia, mis on profülaktika abil enamasti välditav. Hemolüütilise aneemia kahtluse korral vajab laps uuringuid ja ravi haiglas.

*heli.grynberg@kliinikum.ee*

roonselt. Vastuste esitamise tähtaeg on 30. märts 2009. Vastaja peab teatama oma nime, töökoha, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil eestiarst@eestiarst.ee.

#### KÜSIMUSED

1. Nimetage kõige sagedasemad aneemiad lastel.
2. Nimetage rauapuudusaneemia kõige sagedasemad põhjused lastel.
3. Milliste analüüside alusel saab eristada rauapuudusaneemiat teistest mikrotsütaarsetest aneemiast?
4. Nimetage laboratoorsed markerid, mis kinnitavad hemolüüsi.
5. Nimetage, millise uuringuga on võimalik diagnoosida sferotsütaarset aneemiat.

## KIRJANDUS

1. Martin PL, Pearson HA. The anemias. In: Oski FA, ed. Principles and practices of pediatrics. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1994. p.1657.
2. Vendt N, Grünberg H, Leedo S, et al. Prevalence and causes of iron deficiency anaemia in infants aged 9 to 12 months in Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:947–52.
3. Glader B. Physiologic anemia of infancy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson's textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p.1610–11.
4. Scott JP. Hematology. In: Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, Behrman RE, eds. Nelson essentials of pediatrics. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006. p.693–710.
5. Ühendlabori käsiraamat. Toimetajad U. Siigur, E. Ora. Tartu: Tartu Ülikooli Kliinikum; 2006.
6. Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:337–45.
7. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestation of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85–92.
8. Sills RH. Practical algorithms in pediatric hematology and oncology. Hochberg Z, ed. Practical algorithms in pediatrics series. Basel, Freiburg: Karger Press; 2003. p.6–9.
9. Grünberg H, Mikkel S. Beeta-talassemia. *Eesti Arst* 2006;85(10):709–11.

## SUMMARY

## Childhood anaemias

Anaemia is the most common hematologic problem encountered in pediatric practice. Anaemias are classified on the basis of the size and haemoglobin content of the cells. Use of mean corpuscular volume to classify anaemias as microcytic, normocytic or macrocytic is a standard diagnostic approach. Age and sex specific reference ranges should always be indicated.

The most common form of hypochromic, microcytic anaemia is iron deficiency

caused by reduced dietary intake. Less common causes are infection, chronic inflammatory disease and thalassemia. Normocytic anaemia has many causes, making the diagnosis more difficult. Reticulocyte count will help in differential diagnosis; however, additional testing may be necessary to rule out hemolytic disorders, membrane defects and enzymopathies. Macrocytic anaemias are uncommon in children and may caused by vitamin B<sub>12</sub> and/or folate deficiency.